

JA 0142913
SEP 1982

09

86701 E/41 NITTO ELECTRIC IND KK 27.02.81-JP-029135 (03.09.82) A61k-09/70 A61i-15/03	A96 807 C03 P34 27.02.81 357142-913	NFL 27.02.81 A(12-V1) BC(4-C2, 4-C2B, 4-C3C, 10-A7, 10-E4C, 11-C4, 12-M1G) 7
<p>Pharmaceutical donor material closely adhesive to skin - consist of mixt. of physiologically active substance and gelling carrier comprising water-soluble polymer</p> <p>Mouldings which adhere closely to the skin to release physiologically active substances consist of (1) a mixt. of a polyhydric alcohol and a physiologically active substance, and (2) a gelling carrier comprising a water-soluble polymer.</p> <p><u>USE/ADVANTAGES</u></p> <p>The mouldings provide a method for administering drugs through the skin. They are easily manageable and easily applicable to the skin, and most of the drug is released to the applied part with absorption of ambient moisture. The mouldings can also be used to release an active substance (e.g. insecticide, attractant, repellent) into the air.</p> <p><u>DETAIL</u></p> <p>Polyhydric alcohol includes glycerin, erythritol, xylitol, sorbitol, butanediols, hexanediol, hexylene glycol, adducts (mol. wt. 200-10000) of low molecular alcohols (e.g.</p>	<p>ethylene glycol) with alkylene oxides (e.g. ethylene oxide), polypropylene glycol, polyethylene glycol, etc.</p> <p>The active substance includes corticoids (e.g. prednisolone acetate, dexamethasone), antibiotics (e.g. neomycin, tetracycline), anesthetics (e.g. lidocaine), antihistamines (e.g. diphenhydramine HCl), antimicrobials (e.g. benzalkonium chloride), analgesic antiinflammatory agents (e.g. indomethacin, methyl salicylate), and CNS drugs (e.g. diazepam, nitrazepam).</p> <p>The water soluble polymer includes CMC, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinyl alcohol, polyacrylate, soluble starch, lower alkyl acrylates/monomer (acrylic, methacrylic, maleic acids) copolymers, etc.</p> <p>The mouldings may be prep. as follows. (1) The polymer is dissolved in water at 0.1-10 wt.% to give a viscous soin. (viscosity 1500-5000 cP). (2) The active substance is added to a polyhydric alcohol at 1-10 wt.% to give a soin or suspension. (3) The soin or suspension of (2) (100-1500 pts.) is added to the soin of (1) (100 pts.) and stirred well. (4) The mixt. is spread on a mould liner or carrier and dried to remove water.</p>	344 3571429134

EXAMPLE

CMC (10g) is dissolved in pure water (110g). Diazepam (4g) is suspended in glycerin (40g). The CMC soln. is mixed with the diazepam suspension, and the mixt. is spread on a polyester film of 25 μ m thickness so that the thickness of moulding is 200 μ m after drying. (5ppW52).

357142913

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-142913

5Int. Cl.³
A 61 K 9/70
// A 61 L 35/03

識別記号

庁内整理番号
7057-4C
7033-4C

⑫ 公開 昭和57年(1982)9月3日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑬ 生理活性物質供与体

⑭ 特 願 昭56-29135

⑮ 出 願 昭56(1981)2月27日

⑯ 発明者 佐藤進

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑰ 発明者 牛山敬一

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑱ 発明者 玉田清

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑲ 発明者 西宇由美子

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑳ 出願人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積1丁目1番2号

明細書

1. 発明の名称

活性物質供与体

2. 特許請求の範囲

皮膚に密着しうる柔軟な成形品からなる活性物質供与体であつて、該供与体は、多孔アルコール類と生理活性物質との結合物と水溶性高分子からなるゲル状保持母体とから構成されていることを特徴とする活性物質供与体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は生理活性物質を経皮から供給するのに有用な活性物質供与体(以下供与体といふ)に関するものである。

生理活性物質、特に治療用薬物を経皮吸収させて投与する方法は諸々知られている。

薬物を経皮吸収させるに際し、薬物を適用部位に保持するための物質が必要であるが、これまでかかる物質の性状としては、一般的に液体物、クリーム(ペースト)状或は固形物のものが使用されている。

しかしして、液体物を担持物質として用いてなる薬物は、適用部位に一時的に薬物含有液を保持する手段が煩雑であり、一方クリーム状物質を用いてなるものは、衣服に擦り取られるといった問題がある。またこれらに共通する問題として、薬物量を一定にしにくく、正確に経皮投与させることができないという問題もある。

担持物質として成分千ボリマーからなる固形状のものを用いた場合、薬物はボリマー中に溶解されているので、取扱い及び適用部位への施用が簡単であるが、薬物がボリマーに取り込まれて、一部の薬物しか治療に寄与しないという問題がある。

従つて本発明の目的は、液体及び適用部位への施用が簡単で、且つ用いた大部分の薬物が治療に寄与する構造の供与体を提供することにある。

本発明の他の目的は、生体面又は外部から供給される水分によって、基体内に保持する生理活性物質を適用部位は空気中に供給する新規な供与体を提供することにある。

かかる本発明の目的は、皮膚に密着しうる成形

特開昭57-142913(2)

品からなる供与体であって、該供与体は、多価アルコール類と生理活性物質との配合物と水溶性高分子からなるゲル状保持母体とから構成されていることによって達成されるものである。

本発明の具体化した一つの態様は、ゲル状水溶性高分子からなる保持母体中に、多価アルコール類と生理活性物質との配合物の大部分が分散された供与体である。該供与体は、生体面又は外部から水分が供給されることによって、ゲル状保持母体を構成する水溶性高分子が膨潤及び/又は溶解され、生理活性物質が供与体の表面に急速に供給されるものである。従って前記母体の水分から受けける作用を前記配合物の種類などで制御することによって、供与体表面に供給される生理活性物質の量及び速度をコントロールできることが理解されるであろう。

本発明の具体化した他の態様は、前述の供与体と、これを生体面に良好に保持することができる部材との組み合せからなるものである。かかる部材は説示するものが好適である。

21)多価アルコール類：例えばグリセリン、トリヒドロオキシイソブタノン、エリドリクト、ベンダニトリオキド、キシリクト、アロズルシド、フルビクト、13、14又は23ブantanジオール、3,5-ベンタンジオール、1,6-ヘキサンジオール、2,3-ヘキシレンジオキド等が挙げられ、またエチレングリール、グリセリン、トリメチロールプロパン、

イソドクサン、カリオキシル酸ナトリウム、カリオキシル酸グリコール、カリオキシルアミド、カリオキシル酸ナトリウムのような緩和消炎剤、シアゼバム、ニトラゼバム、フルニトキゼバム、ロキゼバム、ブロマジン、クロルブロマシン、メプロバメートの如き中枢作用剤など富毒性又は非気化性の薬物、その他殺虫剤、誘引剤、除草剤などを使用することができる。

22)生理活性物質：酵母ブレブニイロソ、酵母ヒドロコルチド、ヒドロコルチド、ブレブニイロソ、フルオシフロンアセトニド、デキサメタゾン、ベタスチゾン、ブロビオシ酸ベタコメタゾン、フルドロキシコルチド、フルオシフニドのようなコルチコステロイド類、キオマイシン類、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ペニシリンのような抗生素質、ベンゾカイン、リドカイン、アミノ安息香酸エチルのような局麻剤、塩酸ジブエンドラミン、塩酸イソサイベンゾル、ジコフェニールイミダゾールなどの抗ヒスタミン剤、塩化ベンザルコニウム、エトロフラゾンのような抗胆性

物質、メタクリル酸ナトリウム、カリオキシル酸ナトリウム、カリオキシル酸グリコール、カリオキシルアミド、カリオキシル酸ナトリウムのような緩和消炎剤、シアゼバム、ニトラゼバム、フルニトキゼバム、ロキゼバム、ブロマジン、クロルブロマシン、メプロバメートの如き中枢作用剤など富毒性又は非気化性の薬物、その他殺虫剤、誘引剤、除草剤などを使用することができる。

特開昭57-162913(3)

を完了した後、其重合体側鎖に位置するカルボキシル基をアルカリ金属水酸化物、アルキルアミン例えばヘキシルアミン、モノエタノールアミンまたはアソセニア水溶液液と反応させて其重合体を水溶化するための塩類を形成したもの或いはアクリル酸(またはメタアクリル酸)低級アルキルエーテルのホモオリマーをNaOHあるいはKOHで部分酸化することによって水溶性重合体としたものなども使用することができる。

また生理性物質の保持母体からの放出性を促進する放出助剤を添加してもよく、該助剤は生理性物質の母体内での拡散速度を向上させると共に経皮吸収性などをよくして身体面への放出を促進するもので、代表的なものとしては、オリーブ油、スクアレン、クノリムなどの油脂類、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリル酸エチルなどのエーテル類、クイソブロビルアセバート、フタル酸エーテル、ジエチルセバケートなどの可塑剤、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどの極性溶剤、尿素、ア

セトトリックスとして保持された供与体が構成される。

このように構成された供与体は、離型ライナーから剥がされて図示する如き絨毛に被覆されるか、或いは担持体(例えばフィルム、布など)の表面に形成された状態で、皮膚の如き生体面に適用されるものである。

そして生体面に適用された供与体は、生体面から供給される水分によって、ゲル状保持母体を構成する水溶性重合物が膨潤及び/又は溶解する。生理性物質は水分の供給によって膨潤及び/又は溶解されて該物質の移動能が進められた母体中を通過して、供与体の表面に移動して、生体面に経皮吸収される。

本発明の供与体を生体面以外に用いた場合は、空気中又は作業的に付与する水分によって、前記重合物が膨潤及び/又は溶解され、例えば、生理性物質としての誘引剤などが、供与体の表面から空気中に供給される。

本発明の供与体の顕著な効果は、以下の実施例

ラントインの如き球状導導体、流動パラフィンの如き炭化水素類、その他各種の乳化剤などがある。

本発明の供与体は、前記の如き組合物を用いると共に例えば次記するような順序に従って作られる。

1) カルボキシメチルセロース(0.80±1.0g)を水に溶解する。溶解液の素材量は、素材の分子量などによっても異なるが溶型分で約0.1~10重量%である。また溶解液粘度は、約1500~5000センチオイズである。

2) 一方、多価アルコール類に生理性物質を添加して、溶液又はサスペンジョン状にする。該物質の配合量は、溶型分で約1~10重量%である。

3) 次に、1)の溶解液100部に2)の溶液又はサスペンジョン液を約100~1500部の量で添加して、充分に搅拌する。

4) この混合液を離型ライナー上又は担持体上に塗布乾燥して水を除去することによって、上記ライナー上又は担持体上には、生理性物質を含む組合物が水溶性重合物からなるゲル状保持母体を

からも実証される。

実施例1

カルボキシメチルセロース(0.80±1.0g)を110gの精製水に溶解する。

一方、シアゼバム5gを40gのグリセリンに懸濁溶解する。

次に100gの溶解液にシアゼバム溶解液を添加混合し、これを除き25μmのポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが200μmとなるように塗布乾燥し、本発明の生理性物質供与体を得る。

実施例2

ヒドロキシエチルセロース(0.80±1.0g)を250gの精製水に溶解する。

一方、シアゼバム5gを100gのグリセリン:1.5ペントサンジオール(=3:1)混合液に懸濁溶解する。

次に100gの溶解液にシアゼバム溶解液を添加混合し、これを除き25μmのポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが200μmとなるように塗布乾燥し、本発明の生理性物質供与体を得る。

第 1 表(単位：点)

	2時間後	4時間後	6時間後	24時間後
実験例	1 2	0 0	2.5 3	3 5
比較例	1	2.5	2.5	1
参考例	1 2 3	0.2 2.1 1.0	0 0 5	0 0 0

第 1 表中の参考例 1, 2 及び 3 はマウス 149g/kg, 55g/kg 及び 25g/kg のセラミドを経口投与したものである。

第 1 表から、本発明の供与体は貼り付け初期は水溶性複合物が充分に膨脹及び又は溶解していないために充分な薬理効果が得られないものであるが、長期的には効果を有し、持続性が高いことを実証している。

4. 説明の簡単な説明

図面は本発明の供与体の実例を示す断面図である。

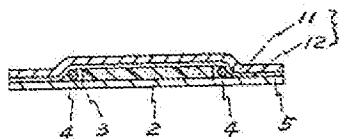
1 ……貼着シート片、2 ……供与体

4. ……供与体

特許出願人

日本電気工業株式会社

代表者　土方三郎



特許昭57-142913 (5)

手 続 補 正 書 (方 式)

昭和 56 年 7 月 9 日



1) 発明の名称を下記の如く補正する

「生理活性物質供与体」

2) 特許請求の範囲を別紙の如く補正する。

以上

特許庁長官 島田泰義 殿

1. 事件の表示

昭和 56 年 5 月 29 日 35 号

2. 発明の名称

生理活性物質供与体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

登録番号 567

住所 大阪府茨木市下條坂1丁目1番2号

氏名 (396) 日本製鉄工業株式会社

昭和 56 年 5 月 29 日 35 号

代表者 水谷 士郎 田中 雄

4. 手続補正指令 の日付 昭和 56 年 6 月 30 日

5. 補正の対象

1) 明細書の「1. 発明の名称」の項

2) 明細書の「2. 特許請求の範囲」の項

6. 補正の内容

別紙の通り

7. 2. 特許請求の範囲

皮膚に密着しうる柔軟な成形品からなる生理活性物質供与体であつて、該供与体は、多価アルコール類と生理活性物質との配合物と水溶性高分子からなるゲル状保持母体とから構成されていることを特徴とする生理活性物質供与体。」

以上